

PROTOKOLL

**Register für
Patienten mit Vaskulären Malformationen und Tumoren (VasMuT)
Zentrum für Gefäßfehlbildungen**

Version 2.0

28.06.2021

Leiter des Registers

Dr. Friedrich Kapp

Leiter des Zentrums für Gefäßfehlbildungen

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg
Telefon: +49 761 270-43000
Telefax: +49 761 270-46160
E-Mail: friedrich.kapp@uniklinik-freiburg.de

Auftraggeber

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Zentrum für Gefäßfehlbildungen
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg
Telefon: +49 761 270-43000
Telefax: +49 761 270-46160
E-Mail: friedrich.kapp@uniklinik-freiburg.de

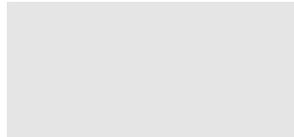
Genehmigung des Protokolls

Titel:

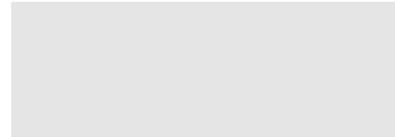
Register für Patienten mit Vaskulären Malformationen und Tumoren (VasMuT)

Folgende Personen erklären sich mit dem Protokoll einverstanden:

Leiter des Registers



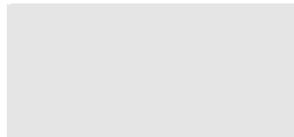
Datum



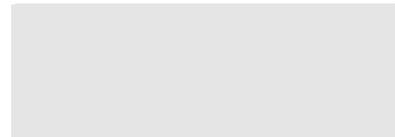
Unterschrift

Dr. Friedrich Kapp

Stellvertreter



Datum



Unterschrift

Dr. Alexander Puzik

Abkürzungsverzeichnis

AVM	Arteriovenöse Malformation
BRBN	Blue rubber bleb nevus Syndrom
CCLA	Central Conducting Lymphatic Anomaly
cfDNA	circulating free DNA
CM	Kapilläre Malformation
CRF	Case Report Form
FAVA	Fibro-Adipose Vascular Anomaly
GLA	Generalisierte lymphatische Malformation
GSD	Gorham-Stout-Disease
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
KLA	Kaposiforme Lymphangiomatose
LM	Lymphatische Malformation
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next Generation Sequencing
PROS	PIK3CA-related overgrowth spectrum-Erkrankungen
QoL	Quality of life
VM	Venöse Malformation

Inhaltsverzeichnis

Genehmigung des Protokolls	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
Synopsis	6
1 Hintergrund.....	7
1.1 Die Rationale (Nutzen des Projektes)	7
1.2 Die Erkrankungen	7
1.2.1 Gefäßfehlbildungen	7
1.2.2 Gefäßtumore.....	8
1.2.3 Lymphödeme und verwandte Erkrankungen.....	8
2 Projektplan und Struktur.....	8
2.1 Registerdesign.....	8
2.2 Rekrutierungszeitraum.....	9
2.3 Rekrutierung der Patienten.....	9
3 Ziele und gesammelte Daten	9
3.1 Ziele	9
3.2 Gesammelte Daten.....	9
4 Population des Registers	9
4.1 Einschlusskriterien.....	9
4.2 Ausschlusskriterien.....	9
5 Verfahren.....	10
5.1 Diagnostik	10
5.2 Widerruf	10
5.3 Datenerhebung und Case Report Form (CRF)	10
5.3.1 Initiale Daten.....	10
5.3.2 Follow-up Daten.....	10
5.4 Überwachung.....	11
6 Statistische Analyse	11
7 Bio-Proben.....	11
8 Ethische und Legale Prinzipien.....	11
8.1 Einwilligungserklärung.....	11
8.2 Ethische und behördliche Anforderungen	12
8.3 Datenschutz und Vertraulichkeit.....	12

8.4	Versicherung.....	12
8.5	Archivierung.....	12
9	Registerpublikation.....	12
9.1	Veröffentlichung der Ergebnisse	12
10	Wechsel der Registerleitung oder des Auftraggebers.....	12
11	Referenzen	14

Synopsis

TITEL DES REGSITERS	Register für Patienten mit Vaskulären Malformationen und Tumoren (VasMuT)
ABGEKÜRZTER TITEL	VasMuT-Register
INDIKATION/ DIAGNOSE	Gefäßanomalien, Gefäßtumore, Gefäßfehlbildungen
ZIELE	<ul style="list-style-type: none"> • Fortlaufende Registrierung aller Patienten mit diagnostizierter Gefäßfehlbildung oder -tumor • Dokumentation klinischer Merkmale, Behandlungs- und Outcome-Daten (Krankheitsstatus, Behandlungsentscheidungen, Behandlung, Lebensqualität, Überleben) • Bewertung biologischer Krankheitsmerkmale (genetischer Befunde) und Korrelation mit klinischen Outcome-Daten (prognostische und prädiktive Marker, z.B. Ansprechen auf verschiedene Formen der Therapie)
DESIGN	nicht-interventionelles, multizentrisches, retro- und prospektives Register
ZENTRUM	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Gefäßfehlbildungen
REKRUTIERUNG	Registrierung des ersten Patienten: nach Freigabe durch die Ethikkommission Kontinuierliche Registrierung und Follow-up
EINSCHLUSSKRITERIEN	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Diagnose • Keine Altersbeschränkung • Patienten (oder ihre gesetzlichen Vertreter) haben ihre Einwilligung nach Aufklärung erteilt
AUSSCHLUSSKRITERIEN	<ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligung zur Registerteilnahme ist nicht vorhanden
GESAMMELTE DATEN	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl diagnostizierter Patienten (Inzidenzen) • Anzahl neu diagnostizierter Patienten (Inzidenzen) • Qualität und Vollständigkeit der Diagnosedaten • Klinische Merkmale und Krankheitsstatus • Behandlungsentscheidungen und angewandte Therapie • Behandlungsergebnis • Lebensqualität • Auswertung genetischer, epigenetischer, und biochemischer Parameter (im Falle erfolgter Einwilligung in Hilda-Biobank)
STATISTISCHE ANALYSE	Deskriptive statistische Analysen werden jährlich durchgeführt
ETHISCHE UND REGULARISCHE KRITERIEN	<ul style="list-style-type: none"> • Das Register erfolgt in Übereinstimmung mit den rechtlichen Rahmenbedingungen, einschließlich der Erklärung der WHO von Helsinki, der Deklaration von Taipei und der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der Leitlinien für die gute klinische Praxis (ICH-GCP) • Das Register hat von der hiesigen Ethik Kommission eine zustimmende Bewertung erhalten. • Für die Patientenregistrierung ist eine Einwilligung erforderlich, die für das VasMuT-Register spezifisch ist. • Die Archivierung von Biomaterialien in der Hilda Biobank Freiburg oder einer alternativen nationalen Biobank bedarf einer zusätzlichen Einwilligungserklärung.

1 Hintergrund

1.1 Die Rationale (Nutzen des Projektes)

In der Ambulanz für Gefäßfehlbildungen des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Freiburg (und weiteren Sprechstunden im Universitätsklinikum) werden jährlich über 500 Patienten behandelt, davon ein großer Teil mit infantilen Hämangiomen aber auch mit seltenen Gefäßfehlbildungen und –tumoren. Bei den Gefäßfehlbildungen handelt es sich um eine angeborene Störung der Blutgefäßentwicklung, die alle Abschnitte des Gefäßsystems betreffen und zu entsprechenden Fehlbildungen führen kann. Es gibt demzufolge kapillare Malformationen (CM), venöse Malformationen (VM), lymphatische Malformationen (LM) und arteriovenöse Malformationen (AVM). Diese können entweder isoliert vorliegen oder im Rahmen eines Syndroms mit weiteren Fehlbildungen auftreten. Durch die Fortschritte im genetischen Verständnis der Gefäßfehlbildungen konnten die ursächlichen Mutationen in den letzten Jahren erfasst werden. Es bestehen jedoch weiterhin große Wissenslücken, sowohl was die klinische Forschung zum Verständnis des natürlichen Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens angeht, als auch was die molekularen Grundlagen der Erkrankungen betrifft. Fortschritte in diesen beiden Bereichen werden notwendig sein, um die Patienten mit Gefäßmalformationen in Zukunft besser versorgen zu können.

Daher soll ein Register für Patienten mit Gefäßfehlbildungen und –tumoren (VasMuT) initialisiert werden, um die klinischen, radiologischen, laborchemischen und molekulargenetischen Daten von Patienten mit diesen Erkrankungen zu erfassen. Somit können auch Therapie/Empfehlungen und klinischer Verlauf (Outcome) verfolgt werden.

Ein Register kann zu einer signifikanten Verbesserung der Klassifizierung dieser Gruppe von Erkrankungen und einem besseren Verständnis ihrer molekularbiologischen Ursache führen.

Das Register bietet die Möglichkeit, kontinuierlich Daten zu sammeln, um die Epidemiologie, Krankheitseigenschaften und klinischen Ergebnisse besser zu beschreiben.

1.2 Die Erkrankungen

1.2.1 Gefäßfehlbildungen

Gefäßfehlbildungen sind seltene Erkrankungen, welche jeden Abschnitt des Gefäßabschnittes betreffen können und zu arteriovenösen, venösen, kapillären und lymphatischen Gefäßfehlbildungen führen. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Malformation können lebensbedrohliche Erkrankungen bestehen, zum Beispiel bei Beteiligung der Atemwege oder bei starken Blutungen. Des Weiteren beklagen Patienten häufig Schmerzen – vor allem bei venösen Malformationen mit Thrombosierungen in der Malformation – oder die Fehlbildung kann entstellend wirken, z.B. bei Lokalisation im Gesicht. In den letzten Jahren wurden die genetischen Ursachen der Entstehung von Gefäßfehlbildungen besser verstanden. So wurden somatische Mutationen in vielen Gefäßmalformationen identifiziert^{1–5} (siehe auch Review von Greene und Goss⁶). Mutationen wurden hierbei hauptsächlich in den Genen des PI3K/mTOR Signalweges gefunden, hier vor allem TEK-Mutationen in venösen Malformationen⁵ und PIK3CA-Mutationen in lymphatischen und venösen Malformationen^{1,7}. Des Weiteren sind Gene des RAS Signalweges beteiligt, wie zum Beispiel MAP2K1, bei AV-Malformationen⁴. Durch diese Erkenntnisse wurde bereits der mTOR-Inhibitor *Sirolimus* als eine neue Therapieoption für lymphatische und venöse Malformationen entwickelt⁸, der PIK3CA-Inhibitor *Alpelisib* wurde bereits in Patienten mit PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) Erkrankungen eingesetzt⁹. Der MEK-Inhibitor *Trametinib* wurde in ersten experimentellen Behandlungen von AV-Malformationen eingesetzt¹⁰. Trotz dieser Fortschritte bezüglich der genetischen Grundlagen dieser seltenen Gefäßfehlbildungen und erster therapeutischen Neuerungen bestehen weiterhin viele Wissenslücken, welche die weitere Entwicklung neuer Therapien für Patienten mit Gefäßmalformationen behindern.

Zu den Gefäßmalformationen gehören:

- Kapilläre Malformationen inkl. Sturge-Weber-Syndrom

- Lymphatische Malformationen inklusive den komplexen lymphatischen Malformationen (Generalisierte lymphatische Anomalie (GLA), Kaposiforme Lymphangiomatose (KLA), Gorham-Stout-Disease, Central conducting lymphatic anomaly (CCLA))
- Venöse Malformationen inkl. Blue rubber bleb nevus Syndrom (BRBN), ausgedehnte segmentale venöse Malformation, Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)
- Arteriovenöse Malformationen, inkl. intramuscular fast-flow vascular anomaly und auch AVMs bei syndromalen Erkrankungen
- Syndromale Erkrankungen mit Gefäßfehlbildungen, inkl. CM-AVM / Parkes-Weber-Syndrom, PIK3CA-related overgrowth spectrum-Erkrankungen (PROS), Proteus-Syndrom, Unterformen des PTEN-Hamartoma-Tumor-Syndroms

1.2.2 Gefäßtumore

Es ist ein breites Spektrum an Gefäßtumoren bekannt, dieses reicht von benignen und spontan regredienten infantilen Hämangiomen bis zu hochmalignen und schwer zu therapierbaren Angiosarkomen.

Zu den benignen Tumoren gehören u.a. die folgenden Entitäten: infantile Hämangiome (inkl. der neonatalen Hämangiomatose), kongenitale Hämangiome, pyogene Granulome (inkl. der multifokalen kongenitalen pyogenen Granulome), und die epitheloiden Hämangiome.

Zu der Gruppe der lokal aggressiven und borderline Tumore gehören u.a.: Tufted angioma (Büschelangioma), das kaposiforme Hämangioendotheliom, das pseudomyogene Hämangioendotheliom.

Zu der Gruppe der malignen Gefäßtumore gehören u.a.: Angiosarkom, epitheloides Hämangioendotheliom.

Bei einigen Entitäten, wie z.B. den infantilen Hämangiomen ist bereits viel über den klinischen Verlauf bekannt und es sind zugelassene Therapien, z.B. mit Propranolol, verfügbar. Viele der oben genannten Entitäten sind jedoch ausgesprochen selten und es ist nur wenig über den klinischen Verlauf und über mögliche Therapieoptionen bekannt.

1.2.3 Lymphödeme und verwandte Erkrankungen

Lymphödeme sind angeborene oder erworbene Störungen des Lymphabflusses, die auf Grund einer Fehlanlage, einer Dysfunktion oder einer Schädigung der Lymphgefäße entstehen. Durch die Erforschung dieser seltenen Erkrankungen konnten immer mehr genetische Ursachen identifiziert werden. Die Therapie erfolgt hauptsächlich durch Kompressionstherapie und manuelle Lymphdrainage. Medikamentöse Therapien stehen nicht zur Verfügung. Zusätzlich gibt es noch mit den Lymphödemem überlappende Erkrankungen wie das Lipödem, bei der die genaue Entstehung der Erkrankung und deren Ursache noch nicht näher bekannt sind. Auch diese Erkrankungen sollen im Register erfasst werden.

2 Projektplan und Struktur

2.1 Registerdesign

Das VasMuT-Register ist ein retro- und prospektives, multizentrisches Register, in dem klinische Informationen zu Patienten mit Gefäßfehlbildungen und -tumoren gesammelt werden. Zu diesem Zweck werden klinische (inkl. fotografische), radiologische, pathophysiologische, epidemiologische und genetische Daten von Patienten, bei denen eine dieser Erkrankungen diagnostiziert wurde und die eine Einwilligungserklärung abgegeben haben, in einer datenschutzkonformen Datenbank dokumentiert.

2.2 Rekrutierungszeitraum

Patienten, bei denen nach der Vergabe eines Ethikvotums für das Register eine Gefäßanomalie diagnostiziert wurde, werden registriert. Die Patientendaten (Erstvorstellung und Nachsorge) werden fortlaufend und ohne definierten Endpunkt erhoben/dokumentiert.

2.3 Rekrutierung der Patienten

Die Patienten werden in der Ambulanz für Gefäßfehlbildungen und -tumore oder auf einer der Ambulanzen bzw. Stationen des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin oder weiterer Abteilungen des Uniklinikums Freiburg und in den beteiligten externen Zentren rekrutiert.

3 Ziele und gesammelte Daten

3.1 Ziele

- Fortlaufende Registrierung aller Patienten mit neu diagnostizierter Gefäßanomalie
- Sicherstellung eines gleichbleibend hohen Standards bei der Erstdiagnose
- Dokumentation klinischer und radiologischer Merkmale, Behandlungs- und Outcome-Daten (Krankheitsstatus, Behandlungsentscheidungen, Behandlung)
- Bewertung biochemischer und verschiedener molekulargenetische Krankheitsmerkmale und Korrelation mit klinischen Daten (prognostische und prädiktive Marker)

3.2 Gesammelte Daten

- Anzahl neu diagnostizierter Patienten
- Diagnosedaten (z.B. Ergebnisse von radiologischen Untersuchungen, laborchemischen Untersuchungen, molekulargenetischen Analysen)
- Qualität und Vollständigkeit der diagnostischen Daten
- Klinische Merkmale und Krankheitsstatus
- Behandlungsentscheidungen und angewandte Therapie
- Quality of life / Lebensqualität
- Behandlungsergebnis und Outcome (inkl. Bewertung neuer Outcome-Parameter)

4 Population des Registers

4.1 Einschlusskriterien

Die Population des VasMuT-Registers umfasst Patienten mit Gefäßanomalien. Patienten dürfen nur dann in das Register aufgenommen werden, wenn sie und / oder ihre Betreuer bzw. Sorgeberechtigte schriftlich zur Teilnahme einwilligen und der Arzt überprüft hat, dass der Patient alle Einschlusskriterien erfüllt.

- Diagnose einer Gefäßanomalie (siehe auch Kapitel 1.2)
- Keine Altersbeschränkung, da Auffälligkeiten bereits intrauterin auftreten können

4.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen.

5 Verfahren

5.1 Diagnostik

Die Diagnostik und Diagnosestellung erfolgt nach Richtlinien der ISSVA und umfasst die klinische Untersuchung und ggf. auch notwendige Spezialuntersuchungen (z.B. MRT-Untersuchungen). Molekulargenetische Untersuchungen werden sowohl in Laboren des Universitätsklinikums Freiburg (z.B. Zentrallabor, Diagnostiklabore der Kinderklinik, Forschungslabore der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie) als auch in anderen Referenzlaboren durchgeführt. Externe Referenzlabore sind u.a. das Institut für Humangenetik, Prof. Zenker, Magdeburg, zur Durchführung genetischer Diagnostik bei Gefäßfehlbildungen inkl. somatischer Mutationen, sowie das Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Dr. René Hägerling/Prof. Mundlos, Berlin, für die genetische Diagnostik bei Lymphödemen. Die diagnostischen Analysen sind sehr komplex und erfolgen teilweise mittels „next generation sequencing“ (NGS) und weitergehender, z.B. biochemischer, Analysen.

Wenn ein Patient für das VasMuT-Register in Frage kommt, wird dieser bzw. der gesetzliche Vertreter / die Sorgeberechtigten von dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin über die Teilnahme an dem Register informiert und nach Aufklärung um schriftliche Zustimmung gebeten.

Mit Zustimmung zur Teilnahme an dem VasMuT-Register erfolgt die Registrierung und Dateneingabe durch das autorisierte Personal des Zentrums für Gefäßfehlbildungen in der Datenbank. Die Patientenidentifikationsliste wird durch die Leitung des Registers geführt und getrennt von den Daten des VasMu-Registers aufbewahrt. Sie enthält ausschließlich folgende Informationen:

- Vor- und Nachname des Patienten
- Geburtsdatum
- VasMuT-Identifikationsnummer
- Geschlecht
- Einschlusskriterien des Registers erfüllt (ja / nein)

5.2 Widerruf

Im Falle eines Widerrufs eines Patienten am VasMuT-Register werden keine weiteren Verlaufsdaten des Patienten mehr im Register erhoben. Bereits erhobene Daten werden anonymisiert.

5.3 Datenerhebung und Case Report Form (CRF)

Alle Patienteninformationen und klinische Daten werden in einem elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) erhoben. Für das VasMut Register werden diese in der Datenbank RedCap geführt. Zusätzlich können die Daten auch im Register des Europäischen Referenznetzwerkes für vaskuläre Anomalien (VASCERN Register), welche über die Datenbank Castor geführt wird, erhoben werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Einwilligung für die zusätzliche Erhebung der Daten im VASCERN Register gegeben wurde. Alle Daten werden im Register in pseudonymisierter Form erfasst.

5.3.1 Initiale Daten

Folgende Daten werden bei Diagnose in der Datenbank gesammelt

- Demographische Merkmale
- Krankheitsmerkmale
- Diagnostische Ergebnisse (u.a. Genetik, Laborparameter, Ergebnisse bildgebender Verfahren, Biomarker)

5.3.2 Follow-up Daten

- Merkmale des klinischen Verlaufs
- Behandlungsmerkmale
- Daten der genetischen Analyse

- Therapiedaten
- QoL Daten
- Outcome

5.4 Überwachung

Der Leiter des Registers bzw. Stellvertreter ist für die Betreuung und Überwachung des Registers verantwortlich.

6 Statistische Analyse

Eine deskriptive statistische Analyse wird jährlich durchgeführt. Es liegt in der Verantwortung der Leitung des Registers die statistische Analyse durchzuführen.

Die vorab festgelegte Analyse umfasst Folgendes:

- Anzahl der in das Register eingetragenen Patienten
- Anzahl und Prozentsatz der Patienten pro Jahr mit vollständiger diagnostischer Aufarbeitung
- Klinische Merkmale der registrierten Patienten
- Behandlungsformen (z.B. Sklerosierung, Operation, medikamentöse Therapie)

7 Bio-Proben

Biomaterialien, die nach Abschluss der diagnostischen Untersuchungen nicht mehr benötigt werden, sollen für nichtkommerzielle wissenschaftliche Forschung bei Gefäßanomalien oder anderen seltenen Erkrankungen des Kindesalters zur Verfügung stehen. Voraussetzung hierfür ist, dass a) der Patient und/oder die Sorgeberechtigten angemessene Informationen erhalten und die Einwilligung der Hilda Biobank unterzeichnet hat/haben und b) dass eine Ethikkommission das Forschungsprojekt zustimmend bewertet hat.

8 Ethische und Legale Prinzipien

8.1 Einwilligungserklärung

Vor Aufnahme in das VasMuT-Register werden Patienten und / oder ihre gesetzlichen Vertreter darüber informiert, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass er / sie jederzeit zurückziehen kann ohne Angabe von Gründen und ohne Auswirkungen auf die weitere medizinische Versorgung.

Dem Patienten wird genügend Zeit und Gelegenheit gegeben, um Antworten auf alle offenen Fragen zu erhalten. Alle Fragen sollten zur Zufriedenheit des Patienten und / oder seiner gesetzlichen Vertreter beantwortet werden. Zusätzlich erhält der Patient ein Informationsblatt, das alle wichtigen Informationen schriftlich enthält. Kinder und Jugendliche erhalten altersgerechtes Informationsmaterial und sollten nach Möglichkeit um Zustimmung gebeten werden. Die Einwilligungserklärung erfüllt die regulatorischen Anforderungen.

Es liegt in der Verantwortung der Leitung/Stellvertretung des Registers, die schriftliche Zustimmung des Patienten und / oder seines gesetzlichen Vertreters einzuholen, bevor Daten in das VasMuT-Register eingetragen werden. Zu diesem Zweck wird das schriftliche Einwilligungsformular vom Patienten und / oder seinem gesetzlichen Vertreter und dem Arzt, der das Aufklärungsgespräch führt, persönlich datiert und unterschrieben.

Mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erklärt sich der Patient einverstanden, freiwillig an der Registrierung teilzunehmen. Nach der Unterzeichnung erhält der Betreffende eine Kopie der unterzeichneten und datierten schriftlichen Einwilligung sowie alle anderen schriftlichen Informationen, die den Betreffenden zur Verfügung gestellt werden.

8.2 Ethische und behördliche Anforderungen

Das Register basiert auf der aktuellen Version der Deklaration von Taipei (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/>) und der Deklaration von Helsinki (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>).

Die Ethikkommission muss das Protokoll, die Patienteninformation- und Einwilligungserklärungen zustimmend bewerten.

8.3 Datenschutz und Vertraulichkeit

Alle Daten werden vertraulich und gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen behandelt.

Die Patienten werden über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere medizinischer Daten, informiert. Die im Register gewonnenen Erkenntnisse werden auf elektronischen Medien gespeichert und streng vertraulich behandelt. Zum Schutz dieser Daten wurden organisatorische Maßnahmen getroffen, um eine Weitergabe an unbefugte Dritte zu verhindern. Beispielsweise werden die Patientendaten während der gesamten Dokumentations- und Auswertungsphase in pseudonymisierter Form (eindeutiger Patientenidentifikationscode, z.B. mittels des EUPID - European Patient Identity Management – Pseudonymisierungstools) erfasst.

Die im VasMuT-Register erhobenen Patientendaten werden nur für wissenschaftliche Forschungszwecke verwendet. Die Identität der Patienten wird in Veröffentlichungen jeglicher Art vertraulich behandelt. Da Informationen zu medizinischen Daten für die Durchführung biologischer Forschungsprojekte unerlässlich sind, werden die Patienten darüber informiert, dass die erhobenen Registerdaten mit Daten aus der Biobank verknüpft werden.

8.4 Versicherung

Das VasMuT-Register ist ein nicht-interventionelles Register und enthält keine Behandlungsempfehlungen nach AMG. Eine Probandenversicherung ist demnach nicht erforderlich.

8.5 Archivierung

Alle wesentlichen Registerunterlagen werden mindestens 10 Jahre im Registerzentrum aufbewahrt. Die Leitung/Stellvertretung ist für die Archivierung der Unterlagen des Registers verantwortlich.

9 Registerpublikation

9.1 Veröffentlichung der Ergebnisse

Die Ergebnisse des Registers dürfen unter Berücksichtigung der relevanten Datenschutzbestimmungen auf wissenschaftlichen Symposien vorgestellt oder in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht werden.

10 Wechsel der Registerleitung oder des Auftraggebers

Die Registerleitung und der Auftraggeber des VasMuT Registers sind sich der Verantwortung gegenüber allen Patienten, welche im VasMuT Register registriert sind, auch im Sinne der Nachhaltigkeit bewusst. Sollte die Registerleitung oder der Auftraggeber des VasMuT Registers wechseln, bleiben die Einwilligungserklärungen der Patienten und Eltern bzw. Sorgeberechtigten Teil der Krankenakte. Für alle erhobenen Daten müssen sämtliche datenschutzrechtliche Belange und die Festlegungen der Patienteneinwilligungen entsprechend berücksichtigt

werden. Die Archivierung der Unterlagen erfolgt in der jeweils zuständigen Klinik bzw. in dem jeweils zuständigen Institut.

11 Referenzen

1. Limaye, N. *et al.* Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am. J. Hum. Genet.* **97**, 914–921 (2015).
2. Lindhurst, M. J. *et al.* A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **365**, 611–619 (2011).
3. Al-Olabi, L. *et al.* Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J. Clin. Invest.* **128**, 1496–1508 (2018).
4. Couto, J. A. *et al.* Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am. J. Hum. Genet.* **100**, 546–554 (2017).
5. Limaye, N. *et al.* Somatic Mutations in the Angiopoietin-Receptor TIE2 Can Cause Both Solitary and Multiple Sporadic Venous Malformations. *Nat. Genet.* **41**, 118 (2009).
6. Greene, A. K. & Goss, J. A. Vascular Anomalies: From a Clinicohistologic to a Genetic Framework. *Plast. Reconstr. Surg.* **141**, 709e (2018).
7. Luks, V. L. *et al.* Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J. Pediatr.* **166**, 1048-1054.e1–5 (2015).
8. Adams, D. M. *et al.* Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* **137**, e20153257 (2016).
9. Venot, Q. *et al.* Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* **558**, 540–546 (2018).
10. Lekwuttikarn, R., Lim, Y. H., Admani, S., Choate, K. A. & Teng, J. M. C. Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. *JAMA Dermatol.* **155**, 256 (2019).